

بررسی فراوانی فاکتورهای پیش‌آگهی دهنده در سرطان پستان و ارتباط آن‌ها با سن و مرحله‌ی تظاهر بیماری

دکتر فریبرز مکاریان^۱، فریبا هاشمی^۲، دکتر ندا معتمدی^۳، دکتر محمد آرش رضانی^۴،
دکتر محمدرضا مهاجری^۵، ندا عبدیزدان^۶، پرنیان تابش^۲، شیرین مکاریان^۲، مائده عباسی^۶

چکیده

مقدمه: تاکنون فاکتورهای پیش‌آگهی دهنده‌ی متعددی برای سرطان پستان شناسایی شده است که گیرنده‌های هورمون‌های استروئیدی و فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (Human epidermal growth factor receptor 2 یا HER2) و پروتئین P53 از جمله‌ی آن‌ها هستند. در این مطالعه، فراوانی بروز این فاکتورها و ارتباط آن‌ها با سن و مرحله‌ی بروز بیماری در زنان مبتلا در شهر اصفهان بررسی شد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی در مقطع زمانی بین سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۸ بر روی خانم‌های مبتلا به سرطان پستان با روش نمونه‌گیری سرشماری انجام گردید. اطلاعات بیماران از پرونده‌های آنان استخراج و در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ وارد شد. سپس این اطلاعات با کمک آمارهای توصیفی مانند فراوانی، میانگین، χ^2 و آزمون‌های غیر پارامتری تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه ۶۸۵ بیمار بررسی شدند که میانگین سنی آن‌ها $51.07 \pm 47/39$ سال بود. از میان بیماران بررسی شده در زمان مراجعه، ۲۲ نفر در مرحله‌ی ۱، ۳۷۲ نفر در مرحله‌ی ۲، ۶۰ نفر در مرحله‌ی ۳ و ۳۸ نفر در مرحله‌ی ۴ بیماری قرار داشتند. فراوانی گیرنده‌ی استروژن ۳۹/۴ درصد، گیرنده‌ی پروژسترون ۳۶/۹ درصد، پروتئین P53 ۴۹/۹ درصد و HER2 ۲۳/۳ درصد بود. بین مثبت یا منفی بودن گیرنده‌ی استروژن در مرحله‌ی ۴ بیماری، گیرنده‌ی پروژسترون در مرحله‌ی ۲ و ۴ بیماری، P53 در تمام مراحل بیماری و HER2 در مرحله‌ی ۲ بیماری، تفاوت معنی‌داری وجود داشت. فراوانی فاکتورها بین مراحل مختلف بیماری اختلاف معنی‌داری نداشت. به علاوه گیرنده‌های استروژن و پروژسترون بر خلاف HER2 و P53، با سن بیماران ارتباط داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که بررسی اختصاصی وضعیت این فاکتورها در زمان تشخیص بیماری برای گرفتن تصمیم درمانی مناسب و پی‌گیری‌های بعدی در طول بیماری لازم است، اما در نظر گرفتن تفاوت‌های جمعیتی در این موضوع نیز ضروری می‌باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، فاکتورهای پیش‌آگهی دهنده، ایران

مقدمه

(۱). اگر چه استفاده از روش‌های جدید احتمال تشخیص این بیماری را افزایش داده است، اما متأسفانه تغییر قابل ملاحظه‌ای در میزان مرگ و میر این بیماری در طول ۶۰ سال گذشته رخ نداده است (۲).

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در میان خانم‌ها و همچنین علت اصلی مرگ خانم‌ها در سنین ۴۵ تا ۵۵ سالگی می‌باشد

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۸۹۰۹۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ متخصص پزشکی اجتماعی، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ متخصص پزشکی اجتماعی، عضو مرکز پیش‌گیری و کنترل سرطان استان اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ پاتولوژیست، اصفهان، ایران

^۶ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

Email: hashemi_fa83@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: فریبا هاشمی

HER2 یا C-erb-B2 در ۲۰ تا ۳۰ درصد سرطان‌های پستان وجود دارد (۷). در مطالعات متعدد ارتباط گیرنده‌های هورمونی و پروتئین P53 و HER2 با سن بیماران، مرحله‌ی تظاهر بیماری، اندازه‌ی تومور، درگیری غدد لنفاوی، نوع متاستازها، پاسخ به تاموکسیفن و عود و بقای بیماران بررسی شده است که نتایج متفاوتی در بر داشته است (۲۰-۸).

با توجه به اهمیت گیرنده‌های ذکر شده، بررسی این مارکرها باید از جمله ارزیابی‌های اولیه‌ی سرطان پستان باشد؛ چرا که در پیش‌گویی پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماری نقش مهمی را دارا هستند. با وجود تحقیقات گسترده در زمینه‌ی مارکرها‌ی مولکولی سرطان پستان، اختلافات مشاهده شده در نتایج و نیز تأثیر عوامل جمعیتی در وضعیت این بیومارکرها اهمیت بررسی‌های بیشتر در مناطق گوناگون را خاطر نشان می‌کند (۳۰-۲۱). از طرف دیگر، میانگین سنی مبتلایان به سرطان پستان در زنان ایرانی یک دهه کمتر از کشورهای توسعه یافته است. همچنین چون جمعیت ایرانی بسیار متنوع است، به نظر می‌رسد رفتار بیولوژیک تومورهای بیماران ایرانی نسبت به دیگر مناطق متفاوت است (۳۱).

همان‌طور که گفته شد در بسیاری از مطالعات، ارتباط بین وجود یا عدم وجود این فاکتورها و مرحله‌ی تظاهر بیماری ثابت شده است، اما در تعدادی از مطالعات نیز نتایج متفاوتی به دست آمده است. چون تاکنون مطالعه‌ی مشابهی در شهر اصفهان انجام نشده است، در این مقاله فراوانی گیرنده‌های هورمونی و P53 و HER2 در گروه‌های سنی مختلف و مراحل متفاوت بروز بیماری مورد بررسی قرار گرفت تا با دانستن وضعیت این عوامل در ابتدای تشخیص

با وجود این که سرطان پستان در ایران مانند دیگر کشورهای آسیایی یکی از پایین‌ترین میزان‌های بروز را دارد، اما این بیماری در زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر از هم‌تایان آن‌ها در کشورهای توسعه یافته اتفاق می‌افتد (۳). باید توجه داشت که رفتار بیولوژیک تهاجمی و متاستاتیک به عنوان مهم‌ترین و خطرناک‌ترین جنبه در بیماران مبتلا به سرطان پستان در نظر گرفته می‌شود که به طور عمده در نتیجه‌ی تغییرات در خصوصیات مولکولی سلول‌های تومورال از جمله تغییر در مکانیسم‌های کنترل رشد و تکثیر سلول است. بسیاری از تصمیمات کلیدی در روش‌های فعلی درمان سرطان پستان به اطلاع دقیق از پیش‌آگهی و انتخاب صحیح روش درمانی بر اساس شاخص‌های پیش‌گویی‌کننده بستگی دارد. از طرف دیگر تاکنون فاکتورهای پیش‌گویی‌کننده و پیش‌آگهی دهنده‌ی متعددی شناسایی شده است که ارزش برخی از آن‌ها به طور کامل به اثبات رسیده است. برای مثال می‌توان به گیرنده‌های هورمون‌های استروئیدی (استروژن و پروژسترون)، پروتئین P53 و گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (HER2 یا Human epidermal growth factor receptor 2) اشاره نمود (۴).

گیرنده‌های هورمونی بخش مهمی از ارزیابی آسیب‌شناسی سرطان‌های پستان هستند. امروزه ثابت شده است که حدود نیمی از بیماران دارای گیرنده‌ی استروژن (ER یا Estrogen receptors) و پروژسترون (PR یا Progesterone receptors) روی سلول‌های توموری می‌باشند. به علاوه اهمیت بالینی این گیرنده‌ها، نقش آن‌ها در پاسخ به درمان هورمونی است (۵)؛ هر چند که دانستن وضعیت گیرنده‌ها و مرحله‌ی بیماری برای اتخاذ تصمیم درمانی کافی نیست (۶).

بیماری، بتوان تصمیم درمانی مناسب‌تری اتخاذ و سیر بیماری را بهتر پیش‌بینی نمود.

روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی در مقطع زمانی ده ساله از سال ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۸ بر روی خانم‌های مبتلا به سرطان پستان در شهر اصفهان با استفاده از نمونه‌گیری به روش سرشماری انجام شد. بیماری این افراد پس از انجام جراحی، توسط پاتولوژیست تأیید شد و سپس بیماران به کلینیک سرطان بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان و مطب‌های خصوصی فرستاده شدند.

بر اساس اندازه‌ی تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، پاسخ CT اسکن قفسه‌ی صدری و شکم، اسکن استخوان و تست‌های کبدی، مرحله‌ی بروز بیماری آن‌ها مشخص گردید. به علاوه طبق شرح حال و معاینه‌ی بالینی، آزمایش‌های کمکی برای تشخیص قطعی متاستاز انجام شد. به عنوان مثال در بیماری که از سرفه یا تنگی نفس شاکی بود، رادیوگرافی قفسه‌ی سینه گرفته شد و یا در صورت وجود افیوژن، ارسال مایع پلور یا پریکارد جهت سیتولوژی و اثبات با سیتولوژی مثبت، انجام شد. در صورت درد استخوانی یا کمردرد، اسکن استخوان، گرافی و یا MRI (Magnetic resonance imaging) و به ندرت بیوپسی انجام شد. توده‌های متعدد ریوی که از نظر رادیولوژیست خصوصیات ضایعه‌ی متاستاتیک را داشتند و توده‌ی منفرد ریوی با بیوپسی بررسی شدند. هپاتومگالی، اختلال در تست‌های کبدی و یا درد در یک چهارم فوقانی شکم و توده‌های متعدد کبدی در سونوگرافی با CT اسکن و توده‌ی منفرد کبدی با بیوپسی مثبت تأیید شدند.

همچنین در صورت وجود علائم مغزی، CT اسکن انجام شد و متاستاز منفرد در صورت امکان با بیوپسی تشخیص داده شد. درگیری غدد لنفاوی با بیوپسی بررسی گردید.

همچنین تومورها توسط یک پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت و وضعیت گیرنده‌های آن‌ها و نوع تومور مشخص گردید. بر اساس رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی، درصد سلول‌های رنگ گرفته و شدت رنگ‌پذیری (Allred score) وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون به صورت منفی (-)، یک مثبت (+)، دو مثبت (++) و سه مثبت (+++) گزارش شد که در این مطالعه، وضعیت‌های +، ++ و +++ همگی مثبت در نظر گرفته شده‌اند. همچنین وضعیت HER2/neu با استفاده از رنگ‌آمیزی اختصاصی و با روش ایمنو‌هیستوشیمیایی مشخص شد.

اگر در رنگ‌آمیزی، غشای سلول رنگ نگرفت و یا به صورت جزئی و کمتر از ۱۰ درصد رنگ گرفت، HER2 منفی بود. اگر رنگ‌پذیری غشا به صورت جزئی و بیش از ۱۰ درصد بود، + در نظر گرفته شد. اگر رنگ‌پذیری دور تا دور غشا به صورت ضعیف تا متوسط بود، ++ و اگر به صورت شدید بود، +++ تلقی گردید. در این مطالعه موارد منفی و +، منفی و موارد ++ و +++ مثبت در نظر گرفته شدند. در مورد پروتئین P53 نیز روش ایمنو‌هیستوشیمیایی مشابه گیرنده‌های هورمونی انجام شد.

در این روش‌ها اغلب از آنتی‌بادی‌های اختصاصی با رقت ۱:۱۰۰ به شرح زیر استفاده شد:

ER Antibody (Denmark-DAKO-ER Clone IDS 1:100)

PR Antibody (Denmark-DAKO-PR Clone PgR636 1:100)

جدول ۲. وضعیت گیرنده‌ی استروژن، گیرنده‌ی پروژسترون، HER2 و P53 در گروه‌های سنی بیماران

نوع گیرنده	وضعیت گیرنده	فراوانی	گروه‌های سنی (سال)				
			< ۳۰	۳۰-۳۹	۴۰-۴۹	۵۰-۵۹	> ۶۰
استروژن	منفی	تعداد	۲۱	۵۱	۱۰۹	۶۸	۲۱
	درصد	۲۸/۴	۸۰/۸	۴۶/۸	۴۳	۲۸/۴	
	مثبت	تعداد	۵	۵۶	۱۲۴	۹۰	۵۳
	درصد	۷۱/۶	۱۹/۲	۵۲/۳	۵۳/۲	۵۷	
پروژسترون	منفی	تعداد	۱۷	۵۵	۸۵	۶۵	۳۰
	درصد	۴۱/۱	۶۵/۴	۵۰/۹	۳۶/۳	۴۱/۱	
	مثبت	تعداد	۹	۵۳	۱۴۹	۹۳	۴۳
	درصد	۵۸/۹	۳۴/۶	۴۹/۱	۶۳/۷	۵۸/۹	
P53	منفی	تعداد	۱۰	۶۲	۱۳۸	۸۷	۴۳
	درصد	۵۶/۶	۳۵/۷	۵۳/۹	۵۹/۲	۵۴/۴	
	مثبت	تعداد	۱۴	۲۶	۶۱	۴۳	۱۸
	درصد	۲۳/۷	۵۰	۲۲/۶	۲۶/۲	۲۶/۹	
نامعلوم	نامعلوم	تعداد	۴	۲۷	۳۴	۳۰	۱۵
	درصد	۱۹/۷	۱۴/۳	۲۳/۵	۱۴/۶	۱۸/۷	
	منفی	تعداد	۷	۲۶	۶۹	۴۰	۱۷
	درصد	۳۹/۵	۴۱/۲	۳۷/۱	۴۸/۶	۴۱/۷	
HER2	مثبت	تعداد	۱۰	۴۴	۷۳	۵۶	۲۶
	درصد	۶۰/۵	۵۸/۸	۶۲/۹	۵۱/۴	۵۸/۳	

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

PR، تفاوت در مراحل ۲ و ۴ بیماری مشهود بود (مقدار P به ترتیب ۰/۰۰۷ و ۰/۰۲۳). همچنین بین بروز و عدم بروز پروتئین P53، در تمام مراحل بیماری تفاوت معنی‌داری وجود داشت و در هر چهار مرحله، فراوانی موارد عدم بروز به طور معنی‌داری بیشتر بود (مقدار P به ترتیب ۰/۰۴۱، ۰/۰۰۱، ۰/۰۰۲ و ۰/۰۰۱).

از طرف دیگر، فراوانی تومورهای دارای HER2 و بدون آن، فقط در مرحله‌ی ۲ بیماری دارای اختلاف معنی‌داری بود ($P = ۰/۰۰۳$). در نهایت در مقایسه‌ی مراحل مختلف بیماری، در بروز فاکتورهای ذکر شده، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳). در شکل ۱ نمونه‌هایی از پاتولوژی‌های بررسی شده از انواع مارکرها مشاهده می‌گردد.

فراوانی گیرنده‌ی استروژن، گیرنده‌ی پروژسترون، HER2 و P53 در گروه‌های سنی مختلف در جدول ۲ نشان داده شده است.

سن بیماران با فراوانی ER و PR ارتباط داشت (مقدار P به ترتیب $۰/۰۰۱ < ۰/۰۱۴$)، ولی با فراوانی HER2 و P53 ارتباط نداشت (مقدار P به ترتیب ۰/۵۴۴ و ۰/۱۰۴).

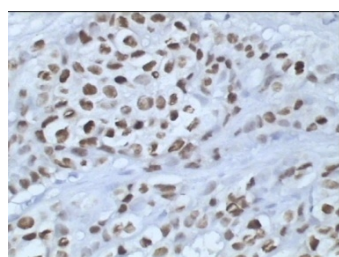
جدول ۳ فراوانی این فاکتورها را در مراحل مختلف بیماری نشان می‌دهد.

نتایج نشان داد که بین فراوانی تومورهای ER مثبت و ER منفی در مرحله‌ی ۴ بیماری اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P = ۰/۰۵$)، ولی در مراحل ۱، ۲ و ۳ بیماری، این اختلاف وجود نداشت. به علاوه در مورد

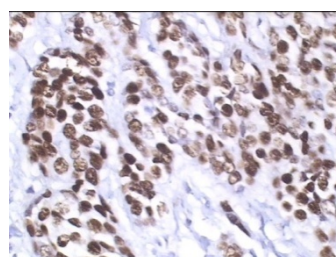
جدول ۳. فراوانی گیرنده‌ی استروژن، پروژسترون، HER2 و P53 در مراحل مختلف بیماری

مرحله‌ی بیماری	گیرنده‌ی استروژن		گیرنده‌ی پروژسترون		P53		HER2		مقدار P
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
مرحله‌ی ۱	۱۰	۴۵/۵	۹	۴۰/۹	۱۲	۵۴/۵	۶	۲۷/۳	منفی
	۱۰	۴۵/۵	۱۱	۵۰	۴	۱۸/۲	۵	۲۲/۷	مثبت
	۲	۹/۱	۲	۹/۱	۶	۲۷/۳	۱۱	۵۰	نامعلوم
		۱/۰۰۰		۰/۶۵۵		۰/۰۴۱		۰/۷۶۳	
مرحله‌ی ۲	۱۵۳	۴۱/۱	۱۴۴	۳۸/۷	۲۰۰	۵۳/۸	۸۰	۲۱/۵	منفی
	۱۸۴	۴۹/۵	۱۹۴	۵۲/۲	۸۱	۲۱/۸	۱۲۳	۳۳/۱	مثبت
	۳۵	۹/۴	۳۴	۹/۱	۹۱	۲۴/۴	۱۶۹	۴۵/۴	نامعلوم
		۰/۰۹۱		۰/۰۰۷		< ۰/۰۰۱		۰/۰۰۳	
مرحله‌ی ۳	۲۲	۳۶/۷	۳۶	۶۰	۳۶	۶۰	۱۶	۲۶/۷	منفی
	۳۵	۵۸/۳	۱۵	۲۵	۱۵	۲۵	۱۷	۲۸/۳	مثبت
	۳	۵	۹	۱۵	۹	۱۵	۲۷	۴۵	نامعلوم
		۰/۷۸۵		۰/۱۳۱		۰/۰۰۲		۰/۵۷۷	
مرحله‌ی ۴	۱۳	۳۴/۲	۱۲	۳۱/۶	۲۶	۶۸/۴	۱۸	۴۷/۴	منفی
	۲۵	۶۵/۸	۲۶	۶۸/۴	۷	۱۸/۴	۱۲	۳۱/۶	مثبت
	۰	۰	۰	۰	۵	۱۳/۲	۸	۲۱/۱	نامعلوم
		۰/۰۵		۰/۰۲۳		< ۰/۰۰۱		۰/۳۷۱	
مقدار P			۰/۵۷۵		۰/۵۲۶		۰/۲۳۰		

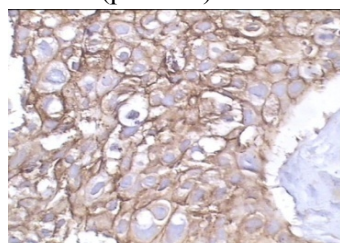
HER2: Human epidermal growth factor receptor 2



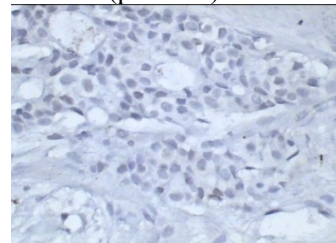
PR (positive) X400



ER (positive) X400



Cerb-B2 (positive) X400



P53 (negative) X400

شکل ۱. نمونه‌هایی از پاتولوژی‌های بررسی شده از انواع مارکرها

ER (Estrogen receptors), PR (Progesterone receptors) و P53 مارکرها هسته‌ای می‌باشند و پاتولوژی مشابهی دارند.

اما Cerb-B2(HER2) مارکر غشایی است.

بحث

نتایج مطالعه نشان داد بیمارانی که در زمان مراجعه در مرحله‌ی ۱ بیماری قرار داشتند، بیشترین میانگین سنی را دارا بودند، ولی اختلاف سنی چندانی بین چهار مرحله‌ی مختلف بیماری وجود نداشت. به علاوه سن بیماران با فراوانی ER و PR ارتباط داشت، ولی با فراوانی HER2 و P53 ارتباط نداشت؛ به طوری که گیرنده‌های استروژن و پروژسترون دارای کمترین فراوانی در سن زیر ۳۰ سال بودند و همان طور که انتظار می‌رفت با افزایش سن بیماران، تظاهر این دو گیرنده بیشتر شد. به علاوه ER و PR به ترتیب دارای بیشترین فراوانی در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال و بالای ۶۰ سال بودند.

مطالعات دیگر نیز نشان داد سن با گیرنده‌ی استروژن رابطه‌ی معنی‌دار آماری دارد (۴۲-۳۲)؛ به طوری که با افزایش سن، موارد مثبت گیرنده‌ی استروژن افزایش می‌یابد. بنابراین همین موضوع یکی از دلایلی است که باعث می‌شود سرطان پستان در سنین جوانی با پیش‌آگهی ضعیف‌تر همراه باشد؛ چرا که با افزایش سن تظاهر گیرنده‌ی استروژن افزایش می‌یابد و موارد مثبت که رشد آهسته‌تری دارند، متمایزتر می‌باشند و به هورمون درمانی پاسخ بهتری می‌دهند. در نتیجه در این موارد، مدت بقای بدون بیماری طولانی‌تری را می‌توان تخمین زد و می‌توان گفت که افزایش سن با بیولوژی مطلوب‌تر سرطان پستان همراه است.

برخی از مطالعات نشان داد بین بروز گیرنده‌ی پروژسترون و سن رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد (۴۳، ۳۸، ۳۵-۳۴)؛ در حالی که مطالعه‌ی دیگری نشان داد، فقط در سنین ۵۰ تا ۵۹ سال بین گیرنده‌ی

پروژسترون و سن رابطه‌ی معکوس وجود دارد (۳۹). همچنین در برخی مطالعات نیز بیان شد، بین سن و گیرنده‌ی پروژسترون ارتباطی وجود ندارد (۴۴، ۳۶، ۳۳). در مطالعه‌ی حاضر، P53 دارای بیشترین فراوانی در گروه سنی زیر ۳۰ سال و کمترین فراوانی در گروه سنی ۳۹-۳۰ بود؛ در حالی که HER2 بیشترین فراوانی را در گروه ۳۹-۳۰ سال و کمترین فراوانی را در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال دارا بود. همچنین در این مطالعه بین سن و وضعیت P53 رابطه‌ی معنی‌داری دیده نشد، ولی فراوانی این پروتئین در سنین پایین‌تر بیشتر بود. این موضوع نیز از دلایل پیش‌آگهی ضعیف‌تر بیماری در سنین پایین‌تر است. باید توجه کرد که در مطالعات دیگر نیز تظاهر P53 در افراد جوان‌تر بیشتر دیده شده است (۴۶-۴۵، ۳۶، ۳۳).

سرطان‌های وابسته به سن، در اثر افزایش تجمع موتاسیون‌های ژنومی بر اثر گذشت زمان ایجاد می‌شوند. این موتاسیون‌ها می‌تواند در اثر فقدان عملکرد DNA و فقدان کنترل آن بر روی چرخه‌ی سلولی و ترمیم P53 ایجاد شود که باعث رشد سریع‌تر تومور و تکثیر و ناپایداری ژنتیکی بیشتر می‌گردد. در این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که P53 به عنوان یک متغیر مستقل از سن عمل می‌کند.

این یافته‌ها می‌تواند عقیده‌ی فعلی در مورد سرطان‌های وابسته به سن در نتیجه‌ی افزایش Mutation load، فقدان کنترل چرخه‌ی سلولی و ترمیم DNA را رد کند. بنابراین شاید مکانیسم‌های Aging که در مورد سایر سرطان‌ها مشاهده می‌گردد، در مورد سرطان پستان صادق نباشد و مطالعات پایه‌ای بیشتری برای فهم ارتباط بیولوژیکی بین سرطان و افزایش سن لازم باشد (۴۷).

و در مرحله‌ی ۳ کمترین فراوانی را دارا بود. در مورد P53 در مرحله‌ی ۳ بیشترین و در مرحله‌ی ۱ کمترین میزان بروز وجود داشت؛ در حالی که HER2 در مرحله‌ی ۲ بیشترین و در مرحله‌ی ۱ کمترین تظاهر را داشت. در مقالات متعددی این نتیجه حاصل شده است که وجود ER یا PR با سن بالاتر بیماران، اندازه‌ی کوچک‌تر تومور، درگیری غدد لنفاوی کمتر، مرحله‌ی پایین‌تر، پاسخ بهتر به تاموکسیفن، عود کمتر و بقای بیشتر ارتباط دارد (۵۵، ۱۴-۸، ۱).

همچنین در مطالعه‌ای ثابت شده است که دانستن وضعیت رستپورها و مرحله‌ی بیماری برای اتخاذ تصمیم درمانی کافی نیست و شاید مرحله‌ی بیماری با گیرنده‌ها ارتباطی نداشته باشد (۷).

در بسیاری از مطالعات وجود HER2 با فنوتیپ تهاجمی تومور، اندازه‌ی بزرگ‌تر، مرحله‌ی بالینی و آسیب‌شناختی بالاتر، متاستاز به غدد لنفاوی، عدم وجود گیرنده‌های هورمون استرویدی (ER و PR)، سن پایین‌تر و خصوصیات آسیب‌شناختی متفاوت ارتباط داشت (۵۸-۵۶، ۲۰-۱۵، ۹). علاوه بر مطالعات گفته شده، برخی از بررسی‌ها نشان دادند که ارتباطی بین HER2 و سن بیماران، اندازه‌ی تومور و درگیری غدد لنفاوی وجود ندارد (۶۰-۵۹، ۲۲، ۱۹).

همان‌طور که مشاهده شد، در مطالعه‌ی حاضر در میزان بروز هیچ یک از فاکتورهای پیش‌آگهی دهنده بین مراحل مختلف بیماری، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. با این حال بر خلاف انتظار ما، فراوانی گیرنده‌ی استروژن در مراحل پیشرفته‌تر، بیشتر بود و این موضوع در مورد گیرنده‌ی پروژسترون نیز تا حدی صدق می‌کند.

در مطالعه‌ی حاضر، با توجه به این که اطلاعات

از طرف دیگر، در این مطالعه فراوانی ER، PR، P53 و HER2 به ترتیب ۳۹/۴، ۳۶/۹، ۴۹/۹ و ۲۳/۳ درصد به دست آمد. در مطالعات دیگر فراوانی ER ۵۳/۷، ۷۲، ۶۵/۹ و ۷۱ درصد گزارش گردیده است (۴۷-۴۹، ۳۲).

همچنین در مطالعات مختلف، فراوانی PR ۶۵، ۵۱/۸ و ۶۳ درصد (۵۰، ۴۸-۴۷، ۳۲) و فراوانی P53 ۳۰/۵ و ۳۸/۱ درصد گزارش شده است (۵۱، ۴۷). به علاوه شیوع HER2 در مطالعات گذشته ۳۰-۲۰، ۲۷/۸، ۳۷ و ۷۱ درصد ذکر شده است (۵۲، ۴۹-۴۷). در جمعیت مورد بررسی این مطالعه، فراوانی ER و PR نسبت به سایر مطالعات به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر می‌باشد و فراوانی P53 به میزان بیشتری مشاهده می‌شود. باید توجه داشت که فراوانی گیرنده‌ها در جمعیت‌های مختلف متفاوت است که یکی از دلایل آن می‌تواند تأثیر فاکتورهای نژادی و ژنتیکی در جمعیت‌های گوناگون باشد (۲۵-۲۴).

از طرف دیگر، برای بررسی گیرنده‌های هورمونی، آزمایشگاه‌های مختلف از Reagent‌هایی با ویژگی و حساسیت متفاوت، شیوه‌های گوناگون آشکار ساختن و سیستم‌های متنوع امتیازدهی استفاده می‌کنند. به علاوه بسیاری از آزمایشگاه‌ها جهت مثبت یا منفی بودن نمونه، تعاریف اختیاری به کار می‌برند (۵۴-۵۳). بنابراین تفاوت‌های نژادی و خطاهای آزمایشگاهی را باید در تفسیر نتایج در نظر گرفت.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد میزان بروز ER، PR، P53 و HER2 در مراحل مختلف بیماری، اختلاف معنی‌داری نداشت. البته با پیشرفت مرحله‌ی بیماری، فراوانی بروز گیرنده‌ی استروژن نیز افزایش داشت. همچنین گیرنده‌ی پروژسترون در مرحله‌ی ۴ بیشترین

سرطان پستان و مرحله‌ی بیماری در زمان تشخیص و همچنین سن بیماران پرداخته شد که بر خلاف منابع و بسیاری از مطالعات گذشته، نقش پیش‌گویی کننده و پیش‌آگهی دهنده‌ی این فاکتورها به طور واضحی اثبات نشد. به نظر می‌رسد الگوی متفاوت به دست آمده در زمینه‌ی نقش پیش‌گویی کننده‌ی بیومارکرهای سرطان پستان در اصفهان، تا حدی معلول فقدان سیستم جامع استانداردسازی و تنوع موجود در روش‌های بررسی آسیب‌شناختی باشد.

علاوه بر این، همان طور که مطالعات گذشته نشان داده است، تأثیر فاکتورهای جمعیتی در این زمینه نیز قابل ملاحظه می‌باشد. بنابراین بررسی حاضر می‌تواند مبنایی برای مطالعات گسترده‌تر در منطقه با تأکید بر زیرگروه‌های جمعیتی خاص باشد. توصیه می‌شود در این مطالعات برای مقایسه‌ی بهتر نتایج، یکسان‌سازی گروه‌ها با مطالعات استاندارد نیز صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در مرکز تحقیقات و بیماریابی سرطان پستان اصفهان انجام شد. از کارکنان محترم بایگانی بیمارستان سید الشهداء (ع) و مرکز تحقیقات سرطان پستان که در انجام این پژوهش، ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

بیماران از پرونده‌های آنان استخراج شد و تکمیل برخی از پرونده‌ها با دقت کمتری انجام شده و همچنین برخی اطلاعات بیماران با گذشت زمان مفقود شده بود، ممکن است در جمع‌آوری اطلاعات بیماران دچار خطا شده باشیم و تعدادی از بیماران نیز به همین دلیل از مطالعه خارج شدند.

همچنین در سال‌های ابتدایی مطالعه، بررسی فاکتور HER2 امکان‌پذیر نبود. بنابراین در تعدادی از بیماران وضعیت این فاکتور مشخص نبود. همان طور که در جدول ۳ مشاهده می‌گردد، بروز فاکتورها در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران نامعلوم بود و شاید در صورت مشخص بودن این تعداد، نتایج متفاوتی به دست می‌آمد. به علاوه، معیارهای تعیین مرحله‌ی بیماری و همچنین تعیین مثبت یا منفی بودن بیومارکرها در برخی مطالعات متفاوت می‌باشد که این امر می‌تواند علت مهمی برای تفاوت نتایج باشد.

همچنین در مورد بررسی پاتولوژی تومورها، در طی ده سال، ممکن است در برخی موارد از آنتی‌بادی‌های دیگری نیز استفاده شده باشد و در نتایج به دست آمده، تأثیرگذار باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه به بیان ارتباط بین بروز بیومارکرهای

References

1. Hayes DF. An overview of breast cancer. [Online]. 2008. Available from: URL:<http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-breast-cancer>.
2. Tabei SZ, Ashraf MJ. Estrogen and Progestin receptors in human breast carcinoma; 140 cases. *Iran J Endocrinol Metab* 2000; 2(5): 5-9.
3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13(4): 383-91.
4. Ensani F, Hajsadeghi N. Evaluation of predictive and prognostic factors and their effects on survival rate in a group of patients with breast carcinoma and long term follow up in cancer institute. *Iran J Surg* 2005; 13(2): 69-76.
5. Elledge R. Hormone receptors in breast cancer: Measurement and clinical implications. [Online]. 2011. [cited 2011 Feb 3]; Available from: URL:<http://www.uptodate.com/contents/hormone-receptors-in-breast-cancer-measurement-and-clinical->

- implications?source=search_result&selectedTitle=1%7E150.
6. Van Slooten HJ, Van Dieren -Donck JH, Van Der Velde JH. Prognostic and predictive factors in invasive breast cancer. In: Tobias JS, Houghton J, Henderson IC, editors. Breast cancer: New horizons in research and treatment. London: Arnold; 2001. p. 57-8.
 7. Donegan WL. Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992; 70(6 Suppl): 1755-64.
 8. Takei H, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Oyama T, Yokoe T, et al. Predictive value of estrogen receptor status as assessed by ligand-binding assay in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy. *Oncol Rep* 2002; 9(2): 375-8.
 9. Neven P, Brouckaert O, Van B, V, Vanden B, I, Hendrickx W, Cho H, et al. In early-stage breast cancer, the estrogen receptor interacts with correlation between human epidermal growth factor receptor 2 status and age at diagnosis, tumor grade, and lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1768-9.
 10. Xing BC, He L, Wang Y. The effect of estrogen receptor level on the prognosis of the elderly breast cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1997; 19(5): 365-7. [In Chinese].
 11. Coyle YM, Xie XJ, Hardy DB, Ashfaq R, Mendelson CR. Progesterone receptor expression is a marker for early stage breast cancer: implications for progesterone receptor as a therapeutic tool and target. *Cancer Lett* 2007; 258(2): 253-61.
 12. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. The impact of tumor progesterone receptor status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a decision analysis. *Cancer* 2006; 106(12): 2576-82.
 13. Reiner A, Neumeister B, Spona J, Reiner G, Schemper M, Jakesz R. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50(21): 7057-61.
 14. Shek LL, Godolphin W. Model for breast cancer survival: relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration, and tumor necrosis. *Cancer Res* 1988; 48(19): 5565-9.
 15. Sliwkowski MX. Alteration in the ErbB signaling network in breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
 16. Xu FJ, Stack S, Boyer C, O'Briant K, Whitaker R, Mills GB, et al. Heregulin and agonistic anti-p185(c-erbB2) antibodies inhibit proliferation but increase invasiveness of breast cancer cells that overexpress p185(c-erbB2): increased invasiveness may contribute to poor prognosis. *Clin Cancer Res* 1997; 3(9): 1629-34.
 17. Bartlett JM, Ellis IO, Dowsett M, Mallon EA, Cameron DA, Johnston S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 status correlates with lymph node involvement in patients with estrogen receptor (ER) negative, but with grade in those with ER-positive early-stage breast cancer suitable for cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4423-30.
 18. Ko SS, Na YS, Yoon CS, Park JY, Kim HS, Hur MH, et al. The significance of c-erbB-2 overexpression and p53 expression in patients with axillary lymph node-negative breast cancer: a tissue microarray study. *Int J Surg Pathol* 2007; 15(2): 98-109.
 19. Yang JQ, Chen L, Xing TY. Relationship of oncogene C-erbB2 expression to ER, PR and PS2 in breast cancer and its prognostic significance. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35(3): 334-6, 357.
 20. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade. *Am J Clin Pathol* 2002; 117(6): 916-21.
 21. Jones LA, Brawley O, Johnson-Thompson M, Lythcott N, Newman L. Overview of the summit meeting evaluating research in African-American women. *Cancer* 2003; 97(1 Suppl): 207-10.
 22. Newman LA, Mason J, Cote D, Vin Y, Carolin K, Bouwman D, et al. African-American ethnicity, socioeconomic status, and breast cancer survival: a meta-analysis of 14 studies involving over 10,000 African-American and 40,000 White American patients with carcinoma of the breast. *Cancer* 2002; 94(11): 2844-54.
 23. Newman LA, Bunner S, Carolin K, Bouwman D, Kosir MA, White M, et al. Ethnicity related differences in the survival of young breast carcinoma patients. *Cancer* 2002; 95(1): 21-7.
 24. Stark AT, Claud S, Kapke A, Lu M, Linden M, Griggs J. Race modifies the association between breast carcinoma pathologic prognostic indicators and the positive status for HER-2/neu. *Cancer* 2005; 104(10): 2189-96.
 25. Choi DH, Shin DB, Lee MH, Lee DW, Dhandapani D, Carter D, et al. A comparison of five immunohistochemical biomarkers and HER-2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization in white and Korean patients with early-onset breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98(8): 1587-95.
 26. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, et al. Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular

- marker in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6(1): R24-R30.
27. Guerra I, Algorta J, Diaz de OR, Pelayo A, Farina J. Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Mol Pathol* 2003; 56(6): 323-7.
 28. Al-Moundhri M, Nirmala V, Al-Mawaly K, Ganguly S, Burney I, Rizvi A, et al. Significance of p53, Bcl-2, and HER-2/neu protein expression in Omani Arab females with breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2003; 9(4): 226-31.
 29. Rashed MM, Ragab NM, Galal MK. The association of Her-2/Neu overexpression in relation with P53 nuclear accumulation, hormonal receptor status and common clinicopathological prognostic parameters in a series of egyptian women with invasive ductal carcinoma. *The Internet Journal of Pathology* 2005; 4(1). [Online]. Available from: URL: <http://www.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-pathology/volume-4-number-1/the-association-of-her-2-neu-overexpression-in-relation-with-p53-nuclear-accumulation-hormonal-receptor-status-and-common-clinicopathological-prognostic-parameters-in-a-series-of-egyptian-women-with-invasive-ductal-carcinoma.html>
 30. Kroger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, Schumacher M, Zander AR, et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 159-68.
 31. Najafi B, Fakheri T, Fadakar Sogheh Gh. Relationship of HER-2 with other clinical-pathological diagnostic criteria in breast cancer patients. *J Guilan Univ Med Sci* 2006; 15(57): 21-7.
 32. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Miller KD. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. *J Clin Pathol* 2000; 53(9): 688-96.
 33. Zavagno G, Meggiolaro F, Pluchinotta A, Bozza F, Favretti F, Marconato R, et al. Influence of age and menopausal status on pathologic and biologic features of breast cancer. *Breast* 2000; 9(6): 320-8.
 34. Burnadze KG, Tavzarashvili ID, Gabuniia UA, Mchedlishvili MI. Breast cancer immunohistochemical features in different age groups. *Georgian Med News* 2006; (132): 27-9. [In Russian].
 35. Love RR, Duc NB, Dinh NV, Quy TT, Xin Y, Havighurst TC. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 2(4): 294-8.
 36. Eppenberger-Castori S, Moore DH Jr., Thor AD, Edgerton SM, Kueng W, Eppenberger U, et al. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34(11): 1318-30.
 37. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2310-8.
 38. Alghanem AA, Hussain S. The effect of age on estrogen and progesterone receptor in primary breast cancer. *J Surg Oncol* 1985; 30(1): 29-32.
 39. Ferno M, Borg A, Johansson U, Norgren A, Olsson H, Ryden S, et al. Estrogen and progesterone receptor analyses in more than 4,000 human breast cancer samples. A study with special reference to age at diagnosis and stability of analyses. *Southern Swedish Breast Cancer Study Group. Acta Oncol* 1990; 29(2): 129-35.
 40. Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J Cancer* 1995; 62(2): 138-44.
 41. Maehle BO, Skjaerven R, Collett K, Thorsen T, Hartveit F. Estrogen receptor in breast cancer; its relation to mean nuclear area, age and lymph node status. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15(5): 463-8.
 42. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Estrogen receptor status in B. *Clin Cancer Res* 2004; 10(6): 2029-34.
 43. Collett K, Skjaerven R, Thorsen T, Hartveit F, Maehle BO. The prognostic role of progesterone receptor status and age in relation to axillary node status in breast cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(6): 959-64.
 44. Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, Parisot N, Haffty BG. Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. *Cancer* 2003; 97(6): 1393-403.
 45. Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. p53 and breast cancer, an update. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2): 293-325.
 46. Dubsy PC, Gnant MF, Taucher S, Roka S, Kandioler D, Pichler-Gebhard B, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(1): 65-72.
 47. Sirati F, Ghahari azadeh A. Detection of prognostic factors in breast cancer and their relation with menopause and age. *Iran J Surg* 2007; 15(3): 38-48.

48. Colon E, Reyes JS, Gonzalez KC, Climent-Peris C. Prevalence of steroid receptors and HER 2/neu in breast cancer biopsies of women living in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2002; 21(4): 299-303.
49. Xu L, Bai ZH, Xu RC, Yan H, Wang FJ, Luo RC. Expressions of Her-2, EGFR, PS-2 and ER in breast cancer and their clinical implications. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26(2): 231-3. [In Chinese].
50. Zaslowski R, Surowiak P, Paluchowski P, Dziegiel P, Maciejczyk A, Pudelko M, et al. Differences in oestrogen and progesterone receptors, HER-2, p53 expression and proliferation in ductal breast cancers in relation to histopathological grade. *Folia Morphol (Warsz)* 2005; 64(1): 9-15.
51. Shams Alinia A, Keyhanian SH, Ghafari F, Saravi MM, Najafi Ashtiani M. Association between expression of her-2/neu gene and estrogen receptors, progesterone receptors and p53 gene among female with primary breast cancer. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2010; 13(1): 43-8.
52. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van LE, et al. Association between HER-2/neu and the progesterone receptor in oestrogen-dependent breast cancer is age-related. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91(1): 81-7.
53. Summary Proceedings of the 29th Annual Symposium of the American Society of Breast Disease; 2005 Apr 14-16; Las Vegas, Nevada. .
54. Moradi Marjaneh M, Homaii Shandiz F, Shamsian A, Eftekharzadeh I, Bidkhorji H, Ghaffarzadegan K. Prognostic role of HER2/neu, p53, ER and PR in breast cancer: First report from northeast of Iran. *Iran J Breast Dis* 2008; 1(2): 7-17.
55. Fakheri T, Najafi BAD, Fadakare Sogheh GH. Correlation of p53 protein expression with clinicopathologic parameters and hormonal receptor status in breast cancer patients. *J Guilan Univ Med Sci* 2006; 15(58): 1-6.
56. Neven P, Van CB, Van dB, I, Van HS, Van B, V, Hendrickx W, et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110(1): 153-9.
57. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade. *Am J Clin Pathol* 2002; 117(6): 916-21.
58. Mofid B, Jalali Nadoshan MR, Kiani L, Zayeri F. Association of HER2 with prognostic factors of breast cancer. *Journal of the Faculty of Medicine* 2004; 28(1): 29-32.
59. Fakhrijou A, Taheri M, Agha Zadeh A. The Relationship between c-erb B-2 and Axillary lymph node. Involvement in Breast Cancer. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2005; 27(3): 75-8.
60. Sirati F, Yadegari K. Determination of the Correlation between Her-2 Tumor Factor and Invasion of Breast Cancer to Axillary Lymph Nodes in Patients Undergoing Mastectomy in Cancer Institute (2001-2003). *Razi Journal of Medical Sciences* 2004; 11(43): 781-7.

Investigation of Prognostic Factors in Breast Cancer and their Relationship with Age and Cancer Stage

Fariborz Mokarian MD¹, Fariba Hashemi², Neda Moatamedi MD³,
Mohammad Arash Ramezani MD⁴, Mohammad Reza Mohajeri MD⁵, Neda Abdeyazdan²,
Parnian Tabesh², Shirin Mokarian², Maedeh Abbasi⁶

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer and the second cause of mortality in women. It is also the main cause of death among 45-55 year-old women. Several predictive and prognostic factors have been detected until now. Some of these factors, such as steroid hormone receptors and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and P53, have been proved. The aim of this study was to investigate these factors in women with breast cancer in Isfahan, Iran.

Methods: During 1999-2009, this descriptive study was conducted on patients with pathologically confirmed breast cancer who referred to Seyed-Al-Shohada Cancer Clinic and doctors' offices in Isfahan. Data was extracted from patient files. The collected data was then entered into SPSS₁₆ and analyzed using descriptive statistics like frequencies and mean values, and chi-square and non-parametric tests.

Findings: In this study, 685 patients with breast cancer were investigated during 10 years. The mean age of patients was 47.39 ± 11.07 years. While 22 patients were in stage 1, 327, 60, and 38 subjects were in stages 2-4, respectively. In this study, the frequency of estrogen receptor, progesterone receptors, P53 protein, and HER2 was 39.4%, 36.9%, 49.9%, and 23.3%, respectively. Significant differences were detected between positive and negative estrogen receptor in stage 4, progesterone receptor in stages 2 and 4, P53 in all stages, and HER2 in stage 2. Stages of cancer were not significantly different in terms of frequency of these factors. A relation was found between estrogen and progesterone receptors and patients' age. However, such a relation could not be established in case of HER2 and P53.

Conclusion: Assessments of hormone receptors and HER2 and P53 after the diagnosis of breast cancer seem necessary in identifying the best treatment choice. However, population differences should not be ignored in this process.

Keywords: Breast cancer, Prognostic factors, Iran

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 389095 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Student of Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Specialist in Community Medicine, Deputy of Treatment, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Specialist in Community Medicine, Department of Cancer Control and Prevention, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Pathologist, Isfahan, Iran.

⁶ Student of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Corresponding Author: Fariba Hashemi, Email: hashemi_fa83@yahoo.com